



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 14 617.2

Anmeldetag: 01. April 2003

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
55216 Ingelheim/DE

Bezeichnung: Verwendung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase
1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-
oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-
tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in
Kombination mit Sumatriptan zur Behandlung
von Migräne

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 05. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

Verwendung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase

1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in Kombination mit

Sumatriptan zur Behandlung von Migräne

Hintergrund der Erfindung

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Störungen und umfasst periodisch auftretende Anfälle von Kopfschmerzen und Übelkeit sowie eine Vielzahl weiterer Symptome. Obwohl in der Vergangenheit erhebliche Fortschritte gemacht wurden, wird die Pathophysiologie von Migräne weiterhin nicht verstanden. Mehrere Beobachtungen deuten auf eine Beteiligung des "calcitonin gene related peptid" (CGRP) hin.

Migränekopfschmerzen beinhalten die Aktivierung des trigeminalen Systems und die Erweiterung von kranialen Gefäßen. CGRP ist in Neuronen in trigeminalen Ganglia lokalisiert, und die CGRP-Spiegel sind während eines Migräneanfalls erhöht. Diese erhöhten CGRP-Spiegel verursachen eine Vasodilatation und sind damit vermutlich für die Kopfschmerzen verantwortlich. Dementsprechend ist denkbar, dass die Inhibition der von CGRP hervorgerufenen Erweiterung der kranialen Gefäße möglicherweise eine neue Behandlung von Migränekopfschmerzen erlaubt.

Gegen Migräne eine breite Verwendung findende Arzneistoffe sind die sogenannten "Triptane", z.B. Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Diese Verbindungen rufen ihre Wirkungen gegen Migräne aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften und vermutlich ihrer Hemmung der Freisetzung des Neuropeptids "calcitonin gene related peptid" (CGRP) hervor (Ferrari, M. D., Saxena, P. R. (1995), *5-HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment*, Eur. J. Neurology, 2, 5-21; Johnson, K. W., Phebus, L. A., Cohen, M. L. (1998), *Serotonin in migraine: Theiories, animal models and emerging therapies*, Progress in Drug Research, Bd. 51, 220-244), wobei man annimmt, dass dessen Spiegel während eines Migräneanfalls erhöht sind (Edvinsson, L., Goadsby, P. J. (1994), *Neuropeptides in migraine and cluster headache*, Cephalgia, 14(5), 320-327). Ein völlig neuer Ansatz zur Behandlung von Migräne ist die Verwendung von CGRP-Antagonisten (Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel,

W., Eberlein, W. (2000), *Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist*, Br. J. Pharmacol., 129, 420-423; Doods, H. (2001), *Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine*, Curr. Opin. Invest. Drugs 2(9), 1261-1268).

5

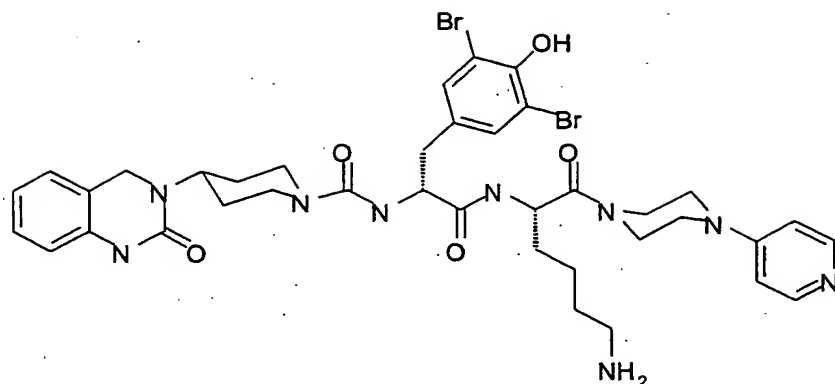
Hintergrund der Erfindung

Die internationale Patentanmeldung PCT/EP9704862 (veröffentlicht als WO 98/11128) offenbart modifizierte Aminosäuren mit CGRP-antagonistischen Eigenschaften, deren Verwendung und Verfahren zu deren Herstellung sowie deren
10 Verwendung für die Herstellung und Reinigung von Antikörpern und als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays sowie als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitterforschung. Angesichts ihrer pharmakologischen Eigenschaften sind die modifizierten Aminosäuren demnach zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne und
15 Cluster headache, geeignet.

Weiterhin offenbart die internationale Patentanmeldung PCT/EP 0208993 (veröffentlicht als WO 03/015787) allgemein die Verwendung des CGRP-Antagonisten 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in Kombination mit anderen Anti-
20 migräne-Mitteln zur Behandlung von Migräne.

Zusammenfassung der Erfindung

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass in einem Modell, von dem angenommen wird, dass es die Antimigränewirkungen von Arzneimitteln vorhersagt, die
25 Kombination von zwei Arzneimitteln mit völlig verschiedener Wirkungsweise, nämlich einem 5-HT_{1B/1D}-Agonisten und dem Hydrochlorid des in der WO 98/11128 A1 offenbarten CGRP-Antagonisten 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A),



(A)

zu einer signifikant besseren Wirkung im Vergleich zur Wirkung nur eines Arzneimittels führt.

Ausführliche Darstellung der Erfindung

Gemäß einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Indikationen bereit, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Kopfschmerzen, Migräne und Cluster headache besteht, wobei das Verfahren die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und einer therapeutisch wirksamen Menge des 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Sumatriptan oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze an eine Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.

Die Dosierung für den kombinierten Migränewirkstoff Sumatriptan oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze ist ungefähr 1/50 der niedrigsten normalerweise empfohlenen Dosis bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosis, vorzugsweise 1/50 bis 1/6 und insbesondere 1/20 bis 1/10, und zwar auf oralem, nasalem, inhalativem, subkutanem, rektalem oder intravenösem Weg. Als die normalerweise empfohlene Dosis für den kombinierten Migränewirkstoff Sumatriptan ist die Dosis zu verstehen, die in der Roten Liste Win^R 2001/I, Editio Cantor Verlag Aulendorf, beschrieben ist.

Erfindungsgemäß kann das Hydrochlorid der Wirkstoffbase (A) auf intravenösem

oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht oder auf oralem, nasalem, rektalem oder inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht wird, und zwar in Kombination mit Sumatriptan oder einem physiologisch verträglichen

5 Salz davon, das

auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 1.5 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder

10 auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.1 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.36 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

15 auf inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.012 bis 0.58 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.29 mg/kg Körpergewicht einmal
20 oder zweimal täglich verabreicht werden kann.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform kann das Hydrochlorid der Wirkstoffbase (A) auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht oder auf oralem, nasalem, rektalem oder
25 inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht werden, und zwar in Kombination mit Sumatriptan oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das

auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 0.24 mg/kg Körpergewicht einmal,
30 zweimal oder dreimal täglich oder

auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.015 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.06 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

5 auf inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.012 bis 0.096 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.048 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann.

10 Gemäß einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform kann das Hydrochlorid der Wirkstoffbase (A) auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht oder auf oralem, nasalem, rektalem oder inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht werden, und zwar in
15 Kombination mit Sumatriptan oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das

auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.075 bis 0.143 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder

20

auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.005 bis 0.009 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.0175 bis 0.036 mg/kg Körpergewicht
25 einmal oder zweimal täglich oder

auf inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 0.058 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

30 auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.015 bis 0.029 mg/kg einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann.

Die vorliegende Erfindung beansprucht gemäß einem zweiten Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen,

Migräne oder Cluster headache, die eine therapeutisch wirksame Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und den Migränewirkstoff Sumatriptan oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze besteht, als kombinierte Zubereitung für die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 10 mg des Hydrochlorids der Wirkstoffbase (A) und eine einzelne Dosierungseinheit von 1 bis 100 mg Sumatriptan enthalten.

Alle Dosen oder Dosierungseinheiten eines physiologisch verträglichen Salzes der voranstehend genannten Migräne-Wirkstoffe sind als Dosis oder Dosierung der aktiven Verbindung selbst zu verstehen.

Ferner kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ein Kit von Teilen für die Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache sein, wobei das Kit umfasst:

- (a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger; und
- (b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Sumatriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger.

Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Kombination

mit dem Migräne-Wirkstoff Sumatriptan oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kits von Teilen zur gleichzeitigen oder zeitlich abgestuften Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache.

5

Erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsformen davon sowie pharmazeutische Zusammensetzungen sind vorstehend unter dem ersten und zweiten Aspekt der Erfindung genannt.

10. Der vorstehend genannte Migräne-Wirkstoff Sumatriptan befindet sich bereits auf dem Markt und wird unter dem Handelsnamen Imigran[®] vertrieben.

- Das Hydrochlorid der Wirkstoffbase (A) kann z. B. unter Verwendung der in der WO 98/11128 offenbarten pharmazeutischen Formulierungen oder unter Verwendung
15 einer der folgenden pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden:

Kapseln für die Pulverinhalation enthaltend 1 mg aktive Substanz;

inhalierbare Lösung für Zerstäuber enthaltend 1 mg aktive Substanz;

20

treibgasgetriebenes Dosieraerosol enthaltend 1 mg aktive Substanz;



Nasenspray enthaltend 1 mg aktive Substanz;

- 25 Tabletten enthaltend 20 mg aktive Substanz;

Kapseln enthaltend 20 mg aktive Substanz;

wässrige Lösung für die nasale Anwendung enthaltend 10 mg aktive Substanz;

30

wässrige Lösung für die nasale Anwendung enthaltend 5 mg aktive Substanz; oder

Suspension für die nasale Anwendung enthaltend 20 mg aktive Substanz.

Experimenteller Teil

Beispiel 1

- 5 Um die pharmakologische Aktivität der erfindungsgemäßen Kombination zu untersuchen, wurden die folgenden Experimente durchgeführt:

Messung der Gesichtshautdurchblutung

- 10 Die Gesichtshautdurchblutung wurde nach einem modifizierten Verfahren gemäß der Beschreibung von Escott et al. (Escott, K. J., Beattie, D. T., Connor, H. E., Brain, S. D. (1995), *Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide*, Brain Research, 669(1), 93-99) gemessen. Nüchterne männliche Wistar-Ratten (Stamm CHbb:THOM, 280-320 g) wurden mit Natriumpentobarbiton (zunächst mit 60 mg/kg i.p und aufrecht erhalten während des Experiments mit einer intraperitonealen Infusion von 30 mg/kg/h durch eine 23 G-Nadel unter Verwendung einer Lösung von 10 mg/ml) anästhesiert. Beide Seiten des bukkalen Bereiches der Gesichtshaut wurden rasiert und mit einer im Handel erhältlichen Enthaarungscreme (Pilca, Schwarzkopf & Henkel, 40551 Düsseldorf, Deutschland) enthaart. Die Trachea wurde mit einer Kanüle versehen, und die Tiere wurden künstlich beatmet (80 Schläge/Minute) mit Raumluft, angereichert mit Sauerstoff. Die Körpertemperatur wurde durch ein automatisches Heizkissen bei 37 °C gehalten. Die linke femorale Arterie und die linke femorale Vene wurden für die kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdrucks bzw. die intravenöse Verabreichung von Testverbindungen mit Kanülen versehen. Eine neuromuskuläre Blockade wurde durch intravenöse Verabreichung von Pancuroniumbromid (1 mg/kg/0,5 ml, 5 Minuten vor jeder elektrischen Stimulierung) erzielt. Die Herzrate wurde aus dem Blutdrucksignal abgeleitet. Blutdruck und Herzrate wurden kontinuierlich während des Verlaufs des Experiments aufgezeichnet, um das Niveau der Anästhesie zu bewerten und die kardiovaskulären Wirkungen der in dieser Studie verwendeten Arzneistoffe zu überwachen.
- 30

Die Tiere wurden in einem stereotaktischen Rahmen angeordnet, und es wurde ein Längsschnitt in der Kopfhaut vorgenommen. Ein kleines Loch wurde in den Schädel (links oder rechts) gebohrt, und eine bipolare Elektrode (Rhodes SNEX-100, bezo-

gen von David Kopf Instruments, Tujunga, 91042 Kalifornien, USA) wurde mit einem Mikromanipulator in das trigeminale Ganglion (0.32 cm dorsal vom Bregma, \pm 0.30 cm lateral von der Mittellinie und 0.95 cm unterhalb der duralen Oberfläche) abgesenkt. Die Position der Elektroden in den trigeminalen Ganglien wurde visuell am
5 Ende jedes Experiments nach der Entfernung des Hirns überprüft. Das trigeminale Ganglion wurde bei 10 Hz, 1 mA, 1 msec für 30 Sekunden unter Verwendung eines Stimulators, der von Hugo Sachs Elektronik (79232 March-Hugstetten, Deutschland) bezogen wurde, stimuliert. Mikrovaskuläre Durchblutungsänderungen in der Gesichtshaut wurden durch Laser-Doppler-Durchflussmessung mit einem Periflux-Laser-Doppler-System (PeriFLUX 4001, Wellenlänge: 780 nm; Zeitkonstante: 3 s; Perimed AB, Järfälla, S-17526, Schweden) gemessen. Standard-Laser-Doppler-Sonden (PROBE 408) wurden auf jeder Seite des Gesichts ungefähr 0.5 cm unterhalb des Zentrums des Auges in einem Bereich, der vom maxillären Zweig (V2) des trigeminalen Nervs innerviert ist, angeordnet. Durchblutungsänderungen wurden als
10 Durchfluss in willkürlichen Einheiten gemessen und als Fläche unter der Durchflusskurve (mm^2) gemäß Escott et al. (1995) ausgedrückt.

Experimentelles Protokoll

Nach 30 Minuten Äquilibration wurden die Tiere drei Perioden der elektrischen Stimulierung, die durch ein Intervall von 30 Minuten getrennt waren, unterzogen. Die
20 erste Stimulierung wurde als Kontrolle für die anschließenden Stimulierungen herangezogen. Kochsalzlösung, Einzelverbindung und die Kombination wurden intravenös 5 Minuten vor der zweiten Stimulierung verabreicht.

25 Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 angegeben. Sie zeigen, dass die verbesserte Wirksamkeit der Kombination des 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Sumatriptan mit dem Hydrochlorid des CGRP-Antagonisten (A) eine höhere Wirksamkeit und eine geringere Dosierung erlauben sollte, was zu einer ähnlichen Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen führen sollte, und dass die Addition von zwei Mechanismen
30 möglicherweise in einem geringeren Wiederauftreten von Kopfschmerzen resultiert.

Tabelle 1: Wirkung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase (A) in Kombination mit dem Migräne-Wirkstoff Sumatriptan gegen Migräne auf die Gesichtshautvasodilatation, die durch elektrische Ganglionstimulation in der Ratte induziert wird.

5

Behandlung	% der Trigeminus-Stimulation	n	% Hemmung im Vergleich zum Kontrollwert
Kochsalzlösung (Kontrolle)	82.7 ± 4.4	11	-
BIBN 4096 Cl (0.03 mg/kg)	60.3 ± 5.1	8	27.1
Sumatriptan (1.0 mg/kg)	68.8 ± 6.8	7	16.8
BIBN 4096 Cl + Sumatriptan (0.03 mg + 1.0 mg)/kg	26.6 ± 5.4 ^a	6	67.8

^a signifikant, $p < 0,001$, verglichen mit Sumatriptan

- 10 Die folgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Zubereitungen, die als aktive Substanz - wenn nichts anderes angegeben ist - die freie Wirkstoffbase (A) enthalten.

Beispiel 2

15

Kapseln für die Pulverinhalation mit 1 mg aktiver Substanz

Zusammensetzung:

1 Kapsel für die Pulverinhalation enthält:

aktive Substanz	1.0 mg
Lactose	20.0 mg
Hartgelatine kapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

5

Herstellungsverfahren:

Die aktive Substanz wird zu einer Teilchengröße, die für die Inhalation erforderlich ist, gemahlen. Die gemahlene aktive Substanz wird homogen mit der Lactose gemischt und das Gemisch in Hartgelatine kapseln gepackt.

10

Beispiel 3

Inhalierbare Lösung für Respimat® mit 1 mg aktiver Substanz

15 Zusammensetzung:

1 Sprühstrahl enthält:

aktive Substanz	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
20 gereinigtes Wasser ad	15.0 µl

25

Herstellungsverfahren:

Die aktive Substanz und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Patronen gefüllt.

Beispiel 4

Inhalierbare Lösung für Zerstäuber mit 1 mg aktiver Substanz

30 Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

aktive Substanz	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g

Benzalkoniumchlorid	0.002 g
gereinigtes Wasser ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

- 5 Aktive Substanz, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel 5

Treibgasgetriebenes Dosieraerosol mit 1 mg aktiver Substanz

10

Zusammensetzung:

1 Sprühstrahl enthält:

aktive Substanz	1.0 mg
-----------------	--------

Lecithin	0.1 %
----------	-------

15 Treibgas ad	50.0 µl
----------------	---------

Herstellungsverfahren:

Die mikronisierte aktive Substanz wird homogen in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas suspendiert. Die Suspension wird in einen unter Druck stehenden Behälter

20 mit einem Dosierventil übertragen.

Beispiel 6

Nasenspray mit 1 mg aktiver Substanz

25

Zusammensetzung:

1 Sprühstrahl enthält:

aktive Substanz	1.0 mg
-----------------	--------

Mannitol	5.0 mg
----------	--------

30 Dinatriumedetat	0.05 mg
--------------------	---------

Ascorbinsäure	1.0 mg
---------------	--------

gereinigtes Wasser ad	0.1 ml
-----------------------	--------

Herstellungsverfahren:

Die aktive Substanz und die Zusatzstoffe werden in Wasser gelöst und in einen geeigneten Behälter übertragen.

5 Beispiel 7

Injizierbare Lösung mit 5 mg aktiver Substanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

10	aktive Substanz in Form des Hydrochlorids	5 mg
	Glucose	250 mg
	Humanserumalbumin	10 mg
	Glycofurol	250 mg
15	Wasser für Injektionen ad	5 ml

Herstellung:

Glycofurol und Glucose werden in Wasser für Injektionen (Wfi) gelöst. Humanserumalbumin wird zugegeben und die aktive Substanz unter Erwärmen gelöst. Das
20 angegebene Volumen wird mit Wfi aufgefüllt und in Ampullen unter Stickstoffgasatmosphäre übertragen.

Beispiel 8

25 Injizierbare Lösung für die subkutane Verabreichung enthaltend 5 mg aktive Substanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

	aktive Substanz	5 mg
30	Glucose	50 mg
	Polysorbat 80 = Tween 80	2 mg
	Wasser für Injektionen ad	1 ml

Herstellung:

Glucose und Polysorbat werden in Wasser für Injektionen gelöst. Die aktive Substanz wird unter Erwärmen oder unter Verwendung von Ultraschall gelöst. Es wird auf das angegebene Volumen mit Wfl auf aufgefüllt und in Ampullen unter Inertgas übertragen.

Beispiel 9

Injizierbare Lösung enthaltend 100 mg aktive Substanz pro 10 ml

10

Zusammensetzung:

aktive Substanz 100 mg

Monokaliumdihydrogenphosphat =

KH_2PO_4 12 mg

15 Dinatriumhydrogenphosphat =

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2 mg

Natriumchlorid 180 mg

Humanserumalbumin 50 mg

Polysorbat 80 20 mg

20 Wasser für Injektionen ad 10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat werden in Wasser für Injektionen (Wfl) gelöst. Humanserumalbumin wird zugegeben. Die aktive Substanz wird unter Erwärmen gelöst. Es wird auf das angegebene Volumen mit Wfl aufgefüllt und in Ampullen übertragen.

Beispiel 10

30 Lyophilisat enthaltend 10 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz in Form des 10 mg

Hydrochlorids

Mannitol 300 mg

Wasser für Injektionen ad 2 ml

5 Herstellung:

Mannitol wird in Wasser für Injektionen (Wfi) gelöst und die aktive Substanz unter Erwärmen zugegeben. Es wird auf das angegebene Volumen mit Wfi aufgefüllt, in Fläschchen übertragen und gefriertrocknet.

10 Lösungsmittel für Lyophilisate:

Polysorbat 80 = Tween 80 20 mg

Mannitol 200 mg

Wasser für Injektionen ad 10 ml

15

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannitol werden in Wasser für Injektionen (Wfi) gelöst und in Ampullen übertragen.

20 Beispiel 11

Lyophilisat enthaltend 5 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

25 aktive Substanz 5 mg

polares oder unpolares Lösungsmittel

(das durch Gefriertrocknen entfernt werden kann) ad 1 ml

Herstellung:

30 Die aktive Substanz wird in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, in Fläschchen übertragen und gefriertrocknet.

Lösungsmittel für Lyophilisate:

Polysorbat 80 = Tween 80 5 mg

Mannitol	100 mg
Wasser für Injektionen ad	2 ml

Herstellung:

- 5 Polysorbat 80 und Mannitol werden in Wasser für Injektionen (Wfi) gelöst und in Ampullen übertragen.

Beispiel 12

10 Tabletten enthaltend 20 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz	20 mg
Lactose	120 mg
15 Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidone K25	18 mg

Herstellung:

- 20 Die aktive Substanz, Lactose und Maisstärke werden homogen gemischt, und mit einer wässrigen Lösung von Povidone granuliert, mit Magnesiumstearat gemischt und in einer Tablettenpresse gepresst. Gewicht der Tablette: 200 mg.

Beispiel 13

25

Kapseln enthaltend 20 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz	20 mg
30 Maisstärke	80 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Die aktive Substanz, Maisstärke und Siliciumdioxid werden homogen gemischt und mit Magnesiumstearat gemischt. Das Gemisch wird in 8 Gelatinekapseln der Größe 3 in einer Kapselfüllmaschine übertragen.

5

Beispiel 14

Suppositorien enthaltend 50 mg

10 Zusammensetzung:

aktive Substanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

15 Das Hartfett wird bei etwa 38 °C geschmolzen. Die gemahlene aktive Substanz wird in dem geschmolzenen Hartfett homogen dispergiert und nach Abkühlen auf etwa 35 °C in gekühlte Formen gegossen.

Beispiel 15

20

Wässrige Lösung für die nasale Verabreichung enthaltend 10 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz in Form des	10.0 mg
-----------------------------	---------

25 Hydrochlorids

Methylparahydroxybenzoat (PHB)	0.01 mg
--------------------------------	---------

Propylparahydroxybenzoat (PHB)	0.005 mg
--------------------------------	----------

gereinigtes Wasser ad	1.0 ml
-----------------------	--------

30 Herstellung:

Die aktive Substanz wird in gereinigtem Wasser gelöst und Methyl- und Propyl-PHB zugegeben. Die Lösung wird auf das angegebene Volumen mit gereinigtem Wasser aufgefüllt, steril filtriert und in einen geeigneten Behälter übertragen.

Beispiel 16

Wässrige Lösung für die nasale Verabreichung enthaltend 5 mg aktive Substanz

5 Zusammensetzung:

aktive Substanz	5 mg
1,2-Propandiol	300 mg
Hydroxyethylcellulose	5 mg
Sorbinsäure	1 mg
10 gereinigtes Wasser ad	1 ml

Herstellung:

- Die aktive Substanz wird in 1,2-Propandiol gelöst. Eine Hydroxyethylcellulose-Lösung in gereinigtem Wasser, die Sorbinsäure enthält, wird hergestellt und zu der
- 15 Lösung der aktiven Substanz gegeben. Die Lösung wird steril filtriert und in einen geeigneten Behälter übertragen.

Beispiel 17

20 Wässrige Lösung für die intravenöse Verabreichung enthaltend 5 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz	5 mg
25 1,2-Propandiol	300 mg
Mannitol	50 mg
Wasser für Injektion (Wfi) ad	1 ml

Herstellung:

- 30 Die aktive Substanz wird in 1,2-Propandiol gelöst und die Lösung auf ungefähr das angegebene Volumen mit Wfi aufgefüllt. Das Mannitol wird zugegeben, und es wird auf ungefähr das angegebene Volumen mit Wfi aufgefüllt. Die Lösung wird steril filtriert, in einzelne Behälter übertragen und autoklaviert.

Beispiel 18

Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion enthaltend 7.5 mg aktive Substanz

5

Zusammensetzung:

aktive Substanz	7.5 mg
Eilecithin, z. B. Lipoid E 80	100.0 mg
Cholesterol	50,0 mg
10 Glycerol	50.0 mg
Wasser für Injektionen ad	1.0 ml

Herstellung:

Die aktive Substanz wird in einem Gemisch aus Lecithin und Cholesterol gelöst. Die
15 Lösung wird zu einem Gemisch aus Glycerol und Wfl gegeben und durch Hochdruckhomogenisierung oder durch die Microfluidizer-Technik homogenisiert. Die erhaltene liposomale Formulierung wird in einen geeigneten Behälter unter aseptischen Bedingungen übertragen.

20 Beispiel 19

Suspension für die nasale Verabreichung enthaltend 20 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

25 aktive Substanz	20.0 mg
Carboxymethylcellulose (CMC)	20.0 mg
Natriummonohydrogenphosphat/ Natriumdihydrogenphosphat-Puffer	
pH-Wert 6.8	q.s.
30 Natriumchlorid	8.0 mg
Methylparahydroxybenzoat	0.01 mg
Propylparahydroxybenzoat	0.003 mg
gereinigtes Wasser ad	1.0 ml

Herstellung:

Die aktive Substanz wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die weiteren Inhaltsstoffe werden nacheinander zu der Suspension gegeben, und die Suspension wird mit dem angegebenen Volumen an gereinigtem Wasser aufgefüllt.

5

Beispiel 20

Wässrige Lösung für die subkutane Verabreichung mit 10 mg aktive Substanz

10 Zusammensetzung:

aktive Substanz	10.0 mg
Natriummonohydrogenphosphat/ Natriumdihydrogenphosphat-Puffer	
q.s. ad pH-Wert	7.0
15 Natriumchlorid	4.0 mg
Wasser für Injektionen ad	0.5 ml

Herstellung:

Die aktive Substanz wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, und nach Zugabe des Kochsalzes wird die Lösung auf das angegebene Volumen mit Wasser aufgefüllt. Die Lösung wird steril filtriert, in einen geeigneten Behälter übertragen und autoklaviert.

20

Beispiel 21

25 Wässrige Lösung für die subkutane Verabreichung enthaltend 5 mg aktive Substanz

Zusammensetzung:

aktive Substanz	5.0 mg
Polysorbat 80	0.5 mg
30 Wasser für Injektionen	0.5 ml

Herstellung:

Die aktive Substanz wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und zu einer Teilchengröße von etwa 1 µm unter Anwendung einer geeigneten Dispergiertechnik (z.B.

Nassmahlen, Hochdruckhomogenisierung, Mikrofluidisierung und dergleichen) zerkleinert. Die Suspension wird in einen entsprechenden Behälter unter aseptischen Bedingungen übertragen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Indikationen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Kopfschmerzen, Migräne und Cluster headache besteht, wobei das Verfahren die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und einer therapeutisch wirksamen Menge des Migräne-Wirkstoffs Sumatriptan oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze an eine Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrochlorid der Wirkstoffbase (A) auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht oder auf oralem, nasalem, rektalem oder inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht wird und Sumatriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon
auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 1.5 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder
auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.1 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder
auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.36 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder
auf inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.012 bis 0.58 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder
auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.29 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention von

Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und den Migräne-Wirkstoff Sumatriptan oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze besteht, als kombinierte Zubereitung für die gleichzeitige oder zeitlich abgestufte Verabreichung.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, umfassend eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 10 mg des Hydrochlorids der Wirkstoffbase (A) und eine einzelne Dosierungseinheit von 1 bis 100 mg Sumatriptan.

5. Kit von Teilen zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, wobei das Kit umfasst:

(a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger; und

(b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend den Migräne-Wirkstoff Sumatriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Träger.

6. Verwendung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Kombination mit dem Migräne-Wirkstoff Sumatriptan oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur gleichzeitigen oder zeitlich abgestuften Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache.

7. Verwendung des Hydrochlorids der Wirkstoffbase (A) zur Herstellung einer

pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kits von Teilen nach einem der Ansprüche 3 bis 5.

Zusammenfassung

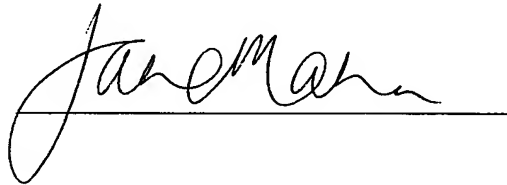
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, wobei das Verfahren die gemeinsame Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge des Hydrochlorids der
5 Wirkstoffbase 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) und einer therapeutisch wirksamen Menge des Migräne-Wirkstoffs Sumatriptan oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, umfasst, sowie die entsprechenden
10 pharmazeutischen Zusammensetzung und deren Herstellung.

DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/463,069 filed April 15, 2003.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Jane Mann", is written over a horizontal line.

Signed this 23rd day of February, 2004

83301usprov

Use of the hydrochloride of the compound

1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidiny]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine in combination with sumatriptan for the treatment of migraine

Background to the invention

Migraine is one of the most common neurological disorders and comprises periodic attacks of headache and nausea and a variety of other symptoms. Although considerable progress has been made in the past, the pathophysiology of migraine is far from understood. A number of observations have pointed to the involvement of the "calcitonin gene related peptide" (CGRP).

Migraine headaches involve the activation of the trigeminal system and the dilation of cranial blood vessels. CGRP is located in neurons in trigeminal ganglia, and the CGRP levels are raised during a migraine attack. These elevated CGRP levels cause vasodilatation and are thus presumably responsible for the headache. It is therefore conceivable that inhibiting the dilation of the cranial blood vessels caused by CGRP might possibly give rise to a new treatment for migraine headaches.

Medicaments widely used for treating migraine are the so-called "triptans", e.g. almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan and zolmitriptan. These compounds derive their activity against migraine from their vasoconstrictor properties and presumably their inhibition of the release of the neuropeptide "calcitonin gene related peptide" (CGRP) (Ferrari, M. D., Saxena, P. R. (1995), *5-HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment*, Eur. J. Neurology, 2, 5-21; Johnson, K. W., Phebus, L. A., Cohen, M. L. (1998), *Serotonin in migraine: Theories, animal models and emerging therapies*, Progress in Drug Research, vol. 51, 220-244), assuming that the levels thereof are raised during a migraine attack (Edvinsson, L., Goadsby, P. J. (1994), *Neuropeptides in migraine and cluster headache*, Cephalgia, 14(5), 320-327). A completely new approach for the treatment of migraine is the use

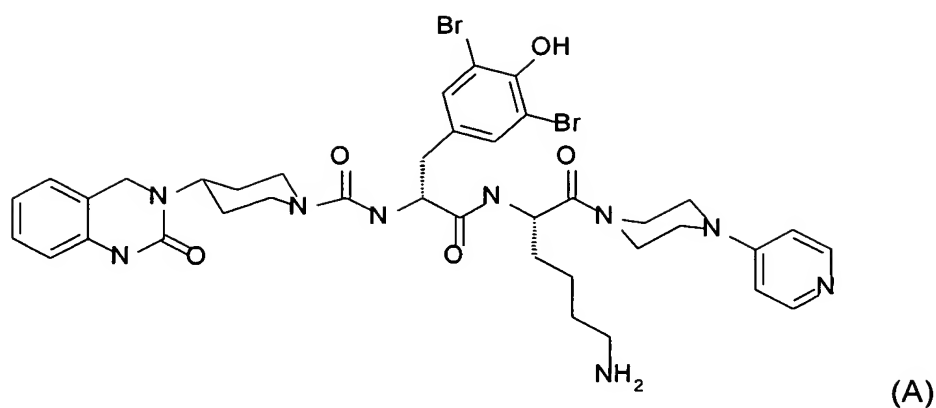
of CGRP antagonists (Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., Eberlein, W. (2000), *Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist*, Br. J. Pharmacol., 129, 420-423; Doods, H. (2001), *Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine*, Curr. Opin. Investig. Drugs 2(9), 1261-1268).

Background to the invention

International Patent Application PCT/EP9704862 (published as WO 98/11128) discloses modified amino acids with CGRP-antagonistic properties, the use thereof and processes for the preparation thereof as well as the use thereof for the preparation and purification of antibodies and as labelled compounds in RIA and ELISA assays and as diagnostic or analytical aids in neurotransmitter research. In view of their pharmacological properties the modified amino acids are therefore suitable for the acute and prophylactic treatment of headaches, particularly migraine and cluster headaches. Moreover, International Patent Application PCT/EP 0208993 (published as WO 03/015787) generally discloses the use of the CGRP antagonist 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine in conjunction with other antimigraine agents for the treatment of migraine.

Summary of the invention

Surprisingly it was found that in a model assumed to predict the anti-migraine activities of pharmaceutical compositions, the combination of two pharmaceutical compositions with completely different modes of activity, namely a 5-HT_{1B/1D}-agonist and the hydrochloride of the CGRP antagonist 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) disclosed in WO 98/11128 A1,



leads to a significantly improved activity compared with the activity of only one pharmaceutical composition.

Detailed description of the invention

According to a first aspect the present invention provides a process for the treatment or prevention of indications selected from the group comprising headaches, migraine and cluster headaches, this process comprising the simultaneous or sequential administration of a therapeutically effective amount of the hydrochloride of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) and of a therapeutically effective amount of the 5-HT_{1B/1D}-agonist sumatriptan or one of the physiologically acceptable salts thereof to a person in need of such treatment.

The dosage for the combined anti-migraine agent sumatriptan or one of the physiologically acceptable salts thereof is roughly 1/50 of the lowest normally recommended dose to 1/1 of the normally recommended dose, preferably 1/50 to 1/6 and more particularly 1/20 to 1/10, by oral, nasal, inhalative, subcutaneous, rectal or intravenous route. The normally recommended dose for the combined anti-migraine agent sumatriptan is the dose prescribed in the Red List 2001/I, published by Editio Cantor of Aulendorf.

According to the invention, the hydrochloride of the active substance base (A) is administered by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.0001 to 3 mg/kg of body weight or by oral, nasal, rectal or inhalative route in a

dosage of 0.1 to 10 mg/kg of body weight, once, twice or three times a day, in conjunction with sumatriptan or a physiologically acceptable salt thereof, which may be administered

by oral route in a dosage of 0.03 to 1.5 mg/kg of body weight once, twice or three times a day or

by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.002 to 0.1 mg/kg of body weight once or twice a day or

by rectal route in a dosage of 0.007 to 0.36 mg/kg of body weight once or twice a day or

by inhalation in a dosage of 0.012 to 0.58 mg/kg of body weight once or twice a day or

by nasal route in a dosage of 0.006 to 0.29 mg/kg of body weight once or twice a day.

In a preferred embodiment according to the invention the hydrochloride of the active substance base (A) may be administered by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.0001 to 3 mg/kg of body weight or by oral, nasal, rectal route or by inhalation in a dosage of 0.1 to 10 mg/kg of body weight once, twice or three times a day, in conjunction with sumatriptan or a physiologically acceptable salt thereof, which may be administered

by oral route in a dosage of 0.03 to 0.24 mg/kg of body weight once, twice or three times a day or

by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.002 to 0.015 mg/kg of body weight once or twice a day or

by rectal route in a dosage of 0.007 to 0.06 mg/kg of body weight once or twice a day or

by inhalation in a dosage of 0.012 to 0.096 mg/kg of body weight once or twice a day or

by nasal route in a dosage of 0.006 to 0.048 mg/kg of body weight once or twice a day.

According to a particularly preferred embodiment according to the invention the hydrochloride of the active substance base (A) may be administered by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.0001 to 3 mg/kg of body weight or by oral, nasal, rectal route or by inhalation in a dosage of 0.1 to 10 mg/kg of body weight once, twice or three times a day, in conjunction with sumatriptan or a physiologically acceptable salt thereof, which may be administered

by oral route in a dosage of 0.075 to 0.143 mg/kg of body weight once, twice or three times a day or

by intravenous or subcutaneous route in a dosage of 0.005 to 0.009 mg/kg of body weight once or twice a day or

by rectal route in a dosage of 0.0175 to 0.036 mg/kg of body weight once or twice a day or

by inhalation in a dosage of 0.03 to 0.058 mg/kg of body weight once or twice a day or

by nasal route in a dosage of 0.015 to 0.029 mg/kg of body weight once or twice a day.

In a second aspect the present invention claims a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of headache, migraine or cluster headaches, which consists of a therapeutically effective amount of the hydrochloride of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-*N*-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxo-

quinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) and the anti-migraine agent sumatriptan or one of the physiologically acceptable salts thereof, as a combined preparation for simultaneous or sequential administration.

A pharmaceutical composition according to the invention may contain a single dosage unit of 0.1 to 10 mg of the hydrochloride of the active substance base (A) and a single dosage unit of 1 to 100 mg sumatriptan.

All the doses or dosage units of a physiologically acceptable salt of the migraine-active substances mentioned previously should be understood as being doses or dosages of the active compound itself.

Moreover a pharmaceutical composition according to the invention may be a kit of parts for the treatment or prevention of headache, migraine or cluster headaches, the kit comprising:

- (a) a first enclosure containing a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the hydrochloride of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) and one or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers; and
- (b) a second enclosure containing a pharmaceutical composition comprising sumatriptan or a physiologically acceptable salt thereof and one or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers.

A third aspect of the present invention is the use of the hydrochloride of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) in conjunction with the anti-migraine substance sumatriptan or

a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition or a kit of parts for the simultaneous or sequential treatment or prevention of headache, migraine or cluster headaches.

Preferred embodiments thereof according to the invention as well as pharmaceutical compositions are mentioned above under the first and second aspects of the invention.

The above-mentioned anti-migraine substance sumatriptan is already on the market and is sold under the brand name Imigran®.

The hydrochloride of the active substance base (A) may be administered, for example, using the pharmaceutical formulations disclosed in WO 98/11128 or using one of the following pharmaceutical formulations:

capsules for powder inhalation containing 1 mg of active substance;

inhalable solution for atomisers containing 1 mg of active substance;

propellant-driven metered-dose aerosol containing 1 mg of active substance;

nasal spray containing 1 mg of active substance;

tablets containing 20 mg of active substance;

capsules containing 20 mg of active substance;

aqueous solution for nasal application containing 10 mg of active substance;

aqueous solution for nasal application containing 5 mg of active substance; or

suspension for nasal application containing 20 mg of active substance.

Experimental section

Example 1

The following experiments were carried out in order to investigate the pharmacological activity of the combination according to the invention:

Measurement of the facial skin blood flow

The facial skin blood flow was measured by a modified method as described by Escott et al. (Escott, K. J., Beattie, D. T., Connor, H. E., Brain, S. D. (1995), *Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide*, Brain Research, 669(1), 93-99). Fasting male Wistar rats (strain CHbb:THOM, 280-320 g) were anaesthetised with sodium pentobarbitone (initially with 60 mg/kg i.p. and maintained throughout the experiment with an intraperitoneal infusion of 30 mg/kg/h through a 23 G needle using a solution of 10 mg/ml). Both sides of the buccal region of the facial skin were shaved and depilated with a commercially available depilatory cream (Pilca, Schwarzkopf & Henkel, 40551 Düsseldorf, Germany). The trachea was fitted with a cannula, and the animals were artificially ventilated (80 breaths per minute) with ambient air enriched with oxygen. The body temperature was maintained at 37 °C using an automatic heating pad. The left femoral artery and left femoral vein were fitted with cannulas for continuous measurement of the arterial blood pressure or the intravenous administration of test compounds. A neuromuscular blockade was obtained by intravenous administration of pancuronium bromide (1 mg/kg/0,5 ml, 5 minutes before each electrical stimulation). The heart rate was derived from the blood pressure signal. The blood pressure and heart rate were recorded continuously during the course of the experiment in order to assess the level of anaesthesia and monitor the cardiovascular activities of the pharmaceutical compositions used in this study.

The animals were placed in a stereotactic frame, and a longitudinal cut was made in the scalp. A small hole was drilled in the skull (on the left or right) and a bipolar electrode (Rhodes SNEX-100, obtained from David Kopf

Instruments, Tujunga, 91042 California, USA) was lowered by means of a micromanipulator into the trigeminal ganglion (0.32 cm dorsally of the bregma, \pm 0.30 cm laterally of the centre line and 0.95 cm below the dural surface). The position of the electrodes in the trigeminal ganglia was checked visually at the end of each experiment after the removal of the brain. The trigeminal ganglion was stimulated at 10 Hz, 1 mA, 1 msec for 30 seconds using a stimulator obtained from Hugo Sachs Elektronik (79232 March-Hugstetten, Germany). Microvascular changes in blood flow in the facial skin were measured by laser Doppler flow measurement using a Periflux Laser-Doppler system (PeriFLUX 4001, wavelength: 780 nm; time constant: 3 s; Perimed AB, Järfälla, S-17526, Sweden). Standard laser Doppler probes (PROBE 408) were arranged on each side of the face roughly 0.5 cm below the centre of the eye in an area innervated by the maxillary branch (V2) of the trigeminal nerve. Changes in blood flow were measured as flow in any desired units and expressed as the area under the flow curve (mm^2) according to Escott et al. (1995).

Experimental procedure

After 30 minutes equilibration the animals were subjected to three periods of electrical stimulation separated by an interval of 30 minutes. The first stimulation was used as a control for the subsequent stimulations. Saline solution, individual compound and the combination were administered intravenously 5 minutes before the second stimulation.

The results are shown in Table 1 below. They show that the improved efficacy of the combination of the 5-HT_{1B/1D}-agonist sumatriptan with the hydrochloride of the CGRP antagonist (A) should result in a higher efficacy and allow smaller doses to be given, which should lead to similar efficacy with fewer side effects, and that the addition of two mechanisms possibly results in a reduced recurrence of headaches.

Table 1: Activity of the hydrochloride of the active substance base (A) in conjunction with the anti-migraine substance sumatriptan against migraine on the vasodilatation of the facial skin, induced by electrical ganglion stimulation in the rat.

treatment	% of trigeminus stimulation	n	% inhibition compared with the control value
saline solution (control)	82.7 ± 4.4	11	-
BIBN 4096 Cl (0.03 mg/kg)	60.3 ± 5.1	8	27.1
sumatriptan (1.0 mg/kg)	68.8 ± 6.8	7	16.8
BIBN 4096 Cl + sumatriptan (0.03 mg + 1.0 mg)/kg	26.6 ± 5.4 ^a	6	67.8

^a significant, $p < 0.001$, compared with sumatriptan

The following Examples describe pharmaceutical preparations which, unless otherwise stated, contain the free active substance base (A) as active substance.

Example 2Capsules for powder inhalation containing 1 mg of active substance

composition:

1 capsule for powder inhalation contains:

active substance	1.0 mg
lactose	20.0 mg
hard gelatine capsules	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Method of preparation:

The active substance is ground to the particle size required for inhalation. The ground active substance is homogeneously mixed with lactose and the mixture is packed into hard gelatine capsules.

Example 3Inhalable solution for Respimat® with 1 mg of active substance

Composition:

1 puff contains:

active substance	1.0 mg
benzalkonium chloride	0.002 mg
disodium edetate	0.0075 mg
purified water ad	15.0 µl

Method of preparation:

The active ingredient and benzalkonium chloride are dissolved in water and transferred into Respimat® cartridges.

Example 4Inhalable solution for nebulisers containing 1 mg of active ingredient

Composition:

1 vial contains:

active ingredient	0.1 g
sodium chloride	0.18 g
benzalkonium chloride	0.002 g
purified water ad	20.0 ml

Method of preparation:

The active ingredient, sodium chloride and benzalkonium chloride are dissolved in water.

Example 5Propellant gas-operated metered-dose aerosol containing 1 mg of active substance

Composition:

1 puff contains:

active ingredient	1.0 mg
lecithin	0.1 %
propellant gas ad	50.0 µl

Method of preparation:

The micronised active ingredient is homogeneously suspended in the mixture of lecithin and propellant gas. The suspension is transferred into a pressurised container with a metering valve.

Example 6Nasal spray with 1 mg of active substance

Composition:

1 puff contains:

active substance	1.0 mg
mannitol	5.0 mg
disodium edetate	0.05 mg
ascorbic acid	1.0 mg
purified water ad	0.1 ml

Method of preparation:

The active ingredient and the excipients are dissolved in water and transferred into a suitable container.

Example 7Injectable solution containing 5 mg of active substance per 5 ml

Composition:

active substance in the form of the hydrochloride	5 mg
glucose	250 mg
human serum albumin	10 mg
glycofurol	250 mg
water for injections ad	5 ml

Preparation:

Glycofurol and glucose are dissolved in water for injections (Wfi). Human serum albumin is added and the active substance is dissolved with heating. The mixture is made up to the specified volume with Wfi and transferred into ampoules under nitrogen gas.

Example 8

Injectable solution for subcutaneous administration containing 5 mg of active substance per 1 ml

Composition:

active substance	5 mg
glucose	50 mg
polysorbate 80 = Tween 80	2 mg
water for injections ad	1 ml

Preparation:

Glucose and polysorbate are dissolved in water for injections. The active substance is dissolved with heating or using ultrasound. The mixture is made up to the specified volume with WfI and transferred into ampoules under inert gas.

Example 9

Injectable solution containing 100 mg of active substance per 10 ml

Composition:

active substance	100 mg
monopotassium dihydrogen phosphate = KH_2PO_4	12 mg
disodium hydrogen phosphate = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
sodium chloride	180 mg
human serum albumin	50 mg
Polysorbate 80	20 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80, sodium chloride, monopotassium dihydrogen phosphate and disodium hydrogen phosphate are dissolved in water for injections (WfI). Human serum albumin is added. The active substance is dissolved with heating. The mixture is made up to the specified volume with WfI and transferred into ampoules.

Example 10Lyophilisate containing 10 mg of active substanceComposition:

Active substance in the form of the hydrochloride	10 mg
Mannitol	300 mg
water for injections ad	2 ml

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (WfI) and the active substance is added with heating. The preparation is made up to the specified volume with WfI, transferred into vials and freeze-dried.

Solvent for lyophilisate:

Polysorbate 80 = Tween 80	20 mg
mannitol	200 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80 and mannitol are dissolved in water for injections (WfI) and transferred into ampoules.

Example 11Lyophilisate containing 5 mg of active substance

Composition:

active substance	5 mg
polar or nonpolar solvent (which can be removed by freeze-drying)	ad 1 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in a suitable solvent, transferred into vials and freeze-dried.

Solvent for lyophilisate:

Polysorbate 80 = Tween 80	5 mg
Mannitol	100 mg
water for injections ad	2 ml

Preparation:

Polysorbate 80 and mannitol are dissolved in water for injections (Wfi) and transferred into ampoules.

Example 12Tablets containing 20 mg of active substance

Composition:

active substance	20 mg
lactose	120 mg
maize starch	40 mg
magnesium stearate	2 mg
Povidone K25	18 mg

Preparation:

The active substance, lactose and maize starch are homogeneously mixed, and granulated with an aqueous solution of Povidone, mixed with magnesium stearate and compressed in a tablet press. Weight of tablet: 200 mg.

Example 13Capsules containing 20 mg of active substanceComposition:

active substance	20 mg
maize starch	80 mg
highly dispersed silica	5 mg
magnesium stearate	2.5 mg

Preparation:

The active substance, maize starch and silica are homogeneously mixed and mixed with magnesium stearate. The mixture is packed into 8 size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example 14Suppositories containing 50 mgComposition:

active substance	50 mg
hard fat (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Preparation:

The hard fat is melted at about 38°C. The ground active substance is homogeneously dispersed in the molten hard fat and after cooling to about 35°C it is poured into chilled moulds.

Example 15Aqueous solution for nasal administration containing 10 mg of active substance

Composition:

active substance in the form of the hydrochloride	10.0 mg
methylparahydroxybenzoate (PHB)	0.01 mg
propylparahydroxybenzoate (PHB)	0.005 mg
purified water ad	1.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in purified water and methyl- and propyl-PHB are added. The solution is made up to the specified volume with purified water, filtered sterile and transferred into a suitable container.

Example 16Aqueous solution for nasal administration containing 5 mg of active substance

Composition:

active substance	5 mg
1,2-propanediol	300 mg
hydroxyethylcellulose	5 mg
sorbic acid	1 mg
purified water ad	1 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in 1,2-propanediol. A hydroxyethylcellulose solution in purified water containing sorbic acid is prepared and added to the solution of active substance. The solution is filtered sterile and transferred into a suitable container.

Example 17Aqueous solution for intravenous administration containing 5 mg of active substance

Composition:

active substance	5 mg
1,2-propanediol	300 mg
mannitol	50 mg
water for injection (Wfl) ad	1 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in 1,2-propanediol and the solution is made up to roughly the specified volume with Wfl. The mannitol is added, and the preparation is made up to roughly the specified volume with Wfl. The solution is filtered sterile, transferred into individual containers and autoclaved.

Example 18Liposomal formulation for intravenous injection containing 7.5 mg of active substance

Composition:

active substance	7.5 mg
egg lecithin, e.g. Lipoid E 80	100.0 mg
cholesterol	50.0 mg
glycerol	50.0 mg
water for injections ad	1.0 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in a mixture of lecithin and cholesterol. The solution is added to a mixture of glycerol and Wfl and homogenised by high pressure homogenisation or using the Microfluidizer technique. The liposome formulation obtained is transferred into a suitable container under aseptic

conditions.

Example 19

Suspension for nasal administration containing 20 mg of active substance

Composition:

active substance	20.0 mg
carboxymethylcellulose (CMC)	20.0 mg
sodium monohydrogen phosphate/ sodium dihydrogen phosphate buffer	
pH 6.8	q.s.
sodium chloride	8.0 mg
methylparahydroxybenzoate	0.01 mg
propylparahydroxybenzoate	0.003 mg
purified water ad	1.0 ml

Preparation:

The active substance is suspended in an aqueous CMC solution; the other ingredients are added to the suspension one after the other and the suspension is made up to the specified volume with purified water.

Example 20

Aqueous solution for subcutaneous administration containing 10 mg of active substance

Composition:

active substance	10.0 mg
sodium monohydrogen phosphate/ sodium dihydrogen phosphate buffer	
q.s. ad pH	7.0
sodium chloride	4.0 mg
water for injections ad	0.5 ml

Preparation:

The active substance is dissolved in the phosphate buffer solution, and after the addition of the common salt the solution is made up to the specified volume with water. The solution is filtered sterile, transferred into a suitable container and autoclaved.

Example 21Aqueous solution for subcutaneous administration containing 5 mg of active substanceComposition:

active substance	5.0 mg
polysorbate 80	0.5 mg
water for injections	0.5 ml

Preparation:

The active substance is suspended in the polysorbate 80 solution and comminuted to a particle size of about 1 μm using a suitable dispersing technique (e.g. wet grinding, high pressure homogenisation, microfluidisation and the like). The suspension is transferred into a corresponding container under aseptic conditions.

Abstract

The present invention relates to a process for the treatment or prevention of headache, migraine and cluster headaches, this process comprising the joint administration of a therapeutically effective amount of the hydrochloride of the active substance base 1-[N²-[3,5-dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A) and of a therapeutically effective amount of the anti-migraine substance sumatriptan or a physiologically acceptable salt thereof, and the corresponding pharmaceutical compositions and the preparation thereof.